

Моисеенко И.О. Распределение генотипов по С825Т полиморфизму гена $\beta 3$ -субъединицы G-протеина у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени ожирения / И.О. Моисеенко, Л.Н. Приступа, В.Ю. Гарбузова, О.С. Погорелова, Н.А. Ополонская // Georgian Medical News. – 2015 – 7-8 (244-245). – Р. 36-40

[УДК 616.12–008.331.1–036–08:613.25:575.1](#)

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ПО С825Т
ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА $\beta 3$ -СУБЪЕДИНИЦЫ G-ПРОТЕИНА У
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ**

Моисеенко И. О*, Приступа Л. Н., Гарбузова В. Ю., Погорелова О. С.,
Ополонская Н. А.

Сумский государственный университет, медицинский институт, г. Сумы,
Украина

[*irina.olegovna85@gmail.com](mailto:irina.olegovna85@gmail.com) Моисеенко Ирина Олеговна

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) и ожирение – весомые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, приводящих к высокой заболеваемости и смертности. Данные нозологии в значительной степени связаны между собой, так как имеют общие этиологические факторы, патофизиологические механизмы, а также генетическую детерминированность. Цель нашего исследования проанализировать распределение генотипов по С825Т полиморфизму гена $\beta 3$ -субъединицы G-протеина (GNB3) у пациентов с АГ в зависимости от степени ожирения, а также оценка риска развития ожирения при данном полиморфизме.

Пациенты были поделены на 3 группы в зависимости от степени ожирения. В работе использовали общеклинические, антропометрические, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. Достоверность различий частоты аллелей и генотипов определяли с помощью критерия χ^2 . Сравнение групп с помощью непараметрических тестов Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Исследование распределения генотипов и аллелей по С825Т полиморфизму гена GNB3 среди больных с АГ и ожирением, выявило высокую частоту носителей Т аллеля и С/Т генотипа ($\chi^2=27,976$, $p < 0,001$). При анализе распределения генотипов и аллелей в зависимости от степени ожирения статистически достоверной разницы не выявлено ($p=0,677$). Риск развития ожирения у больных с АГ носителей Т аллеля в 2,2 раза выше, чем у носителей С аллеля.

Итак, наше исследование среди пациентов с АГ доказывает ассоциацию С825Т полиморфизма гена GNB3 с ожирением, однако не доказывает ассоциацию со степенью ожирения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, С825Т полиморфизм гена $\beta 3$ -субъединицы G-протеина.

DISTRIBUTION OF GENOTYPES OF C825T POLYMORPHISM β3-SUBUNIT G-PROTEIN GENE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ACCORDING THE DEGREE OF OBESITY

Moiseyenko I. O^{*}, Prystupa L. N., Garbuzova V. Y., Pogorielova O. S.,

Opolonskaya N. A.

Sumy State University, Medical Institute, Sumy, Ukraine

Abstract

Arterial hypertension (AH) and obesity - risk factors for cardiovascular diseases and their complications, leading to high morbidity and mortality. These nosologies notably linked, because have common etiological factors, pathophysiological mechanisms and genetic determination.

The aim this research was to analyze the distribution of genotypes of the C825T polymorphism of β3-subunit G-protein gene (GNB3) according the degree of obesity and to assess the risk of obesity in patients with AH.

Patients were divided into three groups according the degree of obesity. We used clinical, anthropometric, instrumental, molecular-genetic and statistical methods. The significance of differences of alleles and genotypes frequency was determined by test χ^2 . For comparing the groups used nonparametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Our research showed high frequency of T allele carriers and C/T genotype among patients with hypertension and obesity ($\chi^2 = 27,976$, $p < 0.001$). In our study we observed the absence of statistically significantly difference ($p = 0.677$) of distribution of genotypes and alleles in patients with AH according the degree of obesity. The risk of obesity in T allele carriers was in 2.2 times higher than in C allele carriers in patients with AH.

In summary, our study showed association of C825T polymorphism of the GNB3 with obesity, but did not prove the association this with the degree of obesity i patients with AH.

Keywords: hypertension, obesity, C825T polymorphism β3-subunit of G-protein gene.

Распределение генотипов по С825Т полиморфизму гена $\beta 3$ -субъединицы G-протеина у больных с артериальной гипертензией в зависимости от степени ожирения

Моисеенко И.О., Приступа Л.Н., Гарбузова В. Ю., Погорелова О. С., Ополонская Н. А.

Сумский государственный университет, медицинский институт, г. Сумы, Украина

Артериальная гипертензия (АГ) в структуре заболеваний системы кровообращения составляет 46,5% и диагностируется у 30% взрослого населения [2]. Известно, что 50-75% пациентов с АГ имеет ожирение. Данные нозологии являются взаимоотягощающими [1]. АГ и ожирение – весомые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, приводящих к высокой заболеваемости и смертности. Эти болезни в значительной степени связаны между собой, так как имеют общие этиологические факторы, патофизиологические механизмы, а также – генетическую детерминированность.

Развитие АГ и ожирения обусловлено активностью одних и тех же генов. Генетические исследования доказывают ассоциацию ожирения и АГ с полиморфизмом генов ангиотензинпревращающего фермента, рецептора активации пролиферации пероксисом- γ , глюкокортикоидного рецептора, $\beta 3$ -субъединицы G-протеина (GNB3) и др. [3, 5, 6].

Известно, что G-протеин состоит из 3-х субъединиц (α , β , γ), каждая из которых, при взаимодействии медиатора и G-протеин-связанных рецепторов, активирует множество эффекторов. Более активной является $\beta 3$ -субъединица, С825Т полиморфизм которой способствует развитию ожирения.

Продemonстрировано ассоциацию С825Т полиморфизма гена $\beta 3$ -субъединицы G-протеина со склонностью к ожирению и избыточной массой тела у лиц различных национальностей, а также установлено, что Т аллель ассоциирован с накоплением жировой ткани в организме. Известно, что удельный вес жировой ткани у носителей Т/Т генотипа значительно выше, чем у носителей С/С и С/Т генотипов [7, 15].

Исследования, проведенные японскими учеными, показали, что С825Т полиморфизм влияет на липидный обмен и не ассоциирован с АГ, ожирением, резистентностью к инсулину, сахарным диабетом [16]. Не получено достоверной разницы между показателями массы тела у беременных женщин носителей Т аллеля (С/Т и Т/Т генотипы) и гомозигот по С аллелю [14].

Учитывая противоречивые результаты исследователей и отсутствие данных о частоте генотипов по С825Т полиморфизму гена GNB3 у больных с АГ с разной степенью ожирения, целью данного исследования было изучение распределения генотипов по С825Т полиморфизму гена β 3-субъединицы G-протеина у пациентов с АГ в зависимости от степени ожирения, а также оценка риска развития ожирения при данном полиморфизме.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 82 пациента с верифицированным диагнозом АГ сочетанной с ожирением. ИМТ рассчитывался по формуле: масса тела (кг) / рост (m^2). Пациенты были поделены на 3 группы в зависимости от степени ожирения. I группу составили 55 пациентов с ожирением I ст., II группу – 21 пациент с ожирением II ст., III группу – 6 пациентов с ожирением III ст.

Определение С825Т полиморфизма гена GNB3 (rs5443) проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом рестрикционных фрагментов [18].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS Statistics 21. Достоверность различий частоты аллелей и генотипов определяли с помощью критерия χ^2 . Использовали непараметрический метод сравнения независимых групп (дисперсионный анализ ANOVA Краскела-Уоллиса). Парное сравнение групп проводили с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Разницу считали статистически достоверной при $p < 0,05$. Для определения риска развития ожирения использовали метод логистической регрессии.

Результаты исследования

Анализ распределения генотипов и аллелей по С825Т полиморфизму гена GNB3 среди больных с АГ и ожирением показал, что 22 человека (26,8%) были гомозиготы по С аллелю (С/С генотип), 49 человек (59,8%) – гетерозиготы (С/Т), 11 человек (13,4%) – гомозиготы по Т аллелю (Т/Т генотип) ($\chi^2=27,976$, $p < 0,001$), а частота аллеля С составила 26,8%, Т – 73,2% ($\chi^2=17,610$, $p < 0,001$). В распределении генотипов и аллелей по С825Т полиморфизму гена GNB3 среди больных с АГ и ожирением, выявлено высокую частоту носителей Т аллеля и С/Т генотипа.

Поскольку получены достоверные различия в распределении генотипов и аллелей среди данных пациентов, целесообразно провести анализ распределения генотипов и аллелей по С825Т полиморфизму гена GNB3 у больных с АГ в зависимости от степени ожирения (табл. 1).

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей по C825T полиморфизму гена GNB3 у больных с артериальной гипертензией в зависимости от степени ожирения

| Показатель | Группы | | | | | |
|-------------|---------|------|----------|------|----------|-----|
| | I, n=55 | | II, n=21 | | III, n=6 | |
| | n | % | n | % | n | % |
| C/C генотип | 13 | 59,1 | 7 | 31,8 | 2 | 9,1 |
| C/T генотип | 33 | 67,3 | 13 | 26,5 | 3 | 6,1 |
| T/T генотип | 9 | 81,8 | 1 | 9,1 | 1 | 9,1 |
| C аллель | 13 | 59,1 | 7 | 31,8 | 2 | 9,1 |
| T аллель | 42 | 70,0 | 14 | 23,3 | 4 | 6,7 |
| χ^2 | 2,323 | | | | | |
| p | 0,677 | | | | | |

Примечания:

1. n – количество пациентов;
2. χ^2 – критерий согласия Пирсона;
3. p – показатель достоверности различий.

Анализируя распределение генотипов и аллелей по C825T полиморфизму гена GNB3 у больных с АГ в зависимости от степени ожирения статистически достоверной разницы не выявлено. При сравнении распределения генотипов и аллелей в группах, статистически достоверной разницы не обнаружено ($p=0,426$ и $p=0,652$ соответственно). Далее при попарном сравнении групп статистически значимой разницы между I и II, I и III, II и III группами также не получено ($p=0,191$, $p=0,721$, $p=0,737$ соответственно).

Результаты анализа риска возникновения ожирения у больных с АГ в зависимости от C825T полиморфизма гена GNB3 представлены в табл. 2.

Таблица 2

Риск развития ожирения у больных с артериальной гипертензией в зависимости от C825T полиморфизма гена GNB3

| Аллель | CR | SE | WS | p | OR | 95% CI для OR | |
|--------|----|----|----|---|----|----------------|-----------------|
| | | | | | | нижняя граница | верхняя граница |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| С | 0,074 | 0,660 | 0,012 | 0,911 | 0,92 | 0,662 | 1,017 |
| Т | 0,798 | 0,396 | 4,053 | 0,044 | 2,2 | 1,021 | 4,826 |

Примечания:

1. CR – коэффициент регрессии;
2. SE – стандартная ошибка;
3. WS – статистика Вальда;
4. p – статистическая значимость;
5. OR – отношение шансов;
6. CI – доверительный интервал.

Риск развития ожирения у пациентов с АГ носителей Т аллеля в 2,2 раза выше, чем у носителей С аллеля, тогда как риск возникновения ожирения в зависимости от пола оказался статистически не достоверным ($p=0,89$).

Обсуждение результатов

Полученные результаты продемонстрировали ассоциацию Т аллеля с ожирением у больных с АГ, что подтверждает результаты других исследований [7, 8, 13]. Так, исследования арабских [7, 8] и немецких ученых [13] доказали, что Т аллель является весомым фактором в возникновении ожирения. Результаты Yamamoto M. et al. (2004) доказали риск возникновения ожирения у носителей Т аллеля больных с АГ, что созвучно с нашими результатами [9].

Однако, ученые из Дании [19] и Японии [11] не выявили ассоциации Т аллеля по С825Т полиморфизму гена GNB3 с ожирением. Более того, ученые из Китая [10] доказывают ассоциацию С аллеля с ожирением.

У пациентов с разной степенью ожирения статистически достоверной разницы в частоте генотипов по С825Т полиморфизму гена GNB3 мы не обнаружили. Тогда как, исследования последних лет показывают ассоциацию генотипов со степенью ожирения. Результаты арабских ученых [7, 8] доказали ассоциацию ожирения I и II степени с С/Т генотипом, а ожирение III степени с Т/Т генотипом. Однако, лишь единичные исследования показывают связь степени ожирения с определенным генотипом данного полиморфизма. Другие ученые вообще не обнаружили генетической предрасположенности в развитии степени ожирения изучая полиморфизмы генов, в том числе и С825Т полиморфизм гена GNB3 [4].

Наше исследование не продемонстрировало генетической детерминированности степеней ожирения, что подтверждает мультифакториальность заболевания, а именно влияние генетических факторов, дисфункции эндокринной системы, изменения образа

жизни и пищевого рациона человека. Исследования ученых из Греции и Австралии доказали ассоциацию степени ожирения с такими факторами, как недосыпание, возраст, пол, низкая физическая активность, недостаточная образованность, малоподвижный образ жизни и употребление алкоголя [12, 17].

Итак, наше исследование среди пациентов с АГ доказывает ассоциацию С825Т полиморфизма гена GNB3 с ожирением, однако не доказывает ассоциацию со степенью ожирения.

Выводы

1. У больных с АГ в сочетании с ожирением достоверно чаще встречаются носители Т аллеля. Риск развития ожирения у носителей Т аллеля в 2,2 раза выше, чем у носителей С аллеля.

2. Не выявлено ассоциации генотипов и аллелей по С825Т полиморфизму гена GNB3 у больных с АГ со степенью ожирения.

Литература

1. Ambrosova T. N., Koval'ova O. M., Ashheulova T. V. *Terapevtychnyj potencial losartana u hvoryh na arterial'nu gipertenziju. Svit medycyny ta biologii' 2011;(2): 92–96.*
2. Kovalenko V. M., Kornac'kyj V. I. *Regional'ni medyko-social'ni problemy hvorob systemy krovoobigu. Analitychno-statystychnyj posibnyk. Kyi'v. 2013; 239.*
3. Kravchuk P. G., Ol'hovs'kyj D. V., Kadykova V. I. *Suchasne ujavlennja pro znachennja polimorfizmu geniv u patogenezi arterial'noi' gipertenzii' u hvoryh na hronichnu sercevu nedostatnist': kontent-analiz. Klin. ta eksperym. patologija 2012; 11(39): 186–190.*
4. Kudryavtseva E. A., Voronina E. N., Lifshits G. I. *Otsutstvie vliyaniya polimorfnykh lokusov genov INSIG2, FTO, GNB3 na stepen' vyrazhennosti ozhireniya u bol'nykh metabolicheskim sindromom. Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina 2010; 8(3): 32-39.*
5. Prystupa L. N., Kmyta V. V., Savchenko O. V. *Bcl polimorfizm gena glukokortykoidnogo receptora: asociacii' z antropometrychnymy ta metabolichnymy pokaznykamy. Zhurn. klin. ta eksperym. doslidzh 2013; 1(2): 121–130.*
6. Sokolenko A.A., Sydorchuk L. P., Sokolenko M. O. *Alel'nyj stan geniv PPAR-GAMMA2, ACE u hvoryh na arterial'nu gipertenziju ta abdominal'ne ozhyrinnja. J. Clin. Exp. Med. Res 2014; (2): 1–12.*
7. Lyer A., Yagmoor S., Hagraas M. *Association of GNB3 C825T polymorphism with obesity in Saudy population. Life Science J 2014; 11(6): 680–684.*
8. Nejatizadeh I A., Kumar R., Stobdanand T. *Association of GNB3 C825T polymorphism with plasma electrolyte balance and susceptibility to hypertension Genet. Mol. Biol 2011; 34(4): 553–556.*
9. Yamamoto M., Abe M., Jin J.J *Association of GNB3 gene with pulse pressure and clustering of risk factors for cardiovascular disease in Japanese. Biochem Biophys Res Commun 2004; 316(3): 744–748.*
10. Hsiao T., Hwang Y., Liu C. *Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. Genes Nutr 2013; 8(1): 137–144.*
11. Hayakawa T., Takamura T., Abe Sh. *Association of the C825T polymorphism of the G-protein $\beta 3$ subunit gene with hypertension, obesity, hyperlipidemia, insulin resistance, diabetes, diabetic complications, and diabetic therapies among Japanese. Metabol clin and exper 2007; 56(1): 44–48.*
12. Hassapidou M. I., Papadopoulou S. K., Vlahavas G., Kapantais .E, Kaklamanou D., Pagkalos .I, Kaklamanou M., Tzotzas T. *Association of physical activity and sedentary*

lifestyle patterns with obesity and cardiometabolic comorbidities in Greek adults: data from the National Epidemiological Survey. 2013;12(2):265-74.

13. Stefan N., Stumvoll M., Machicao F., Koch M., Häring H. U., Fritsche A. C825T polymorphism of the G protein beta3 subunit is associated with obesity but not with insulin sensitivity. *Obes Res* 2004; 12:679–683.

14. Groth S. W., Morrison-Beedy D. GNB3 and FTO Polymorphisms and Pregnancy Weight Gain in Black Women. *Biol Res Nurs* 2014; 7: 405-12.

15. Klenke S., Kussmann M., Siffert W. The GNB3 C825T polymorphism as a pharmacogenetic marker in the treatment of hypertension, obesity and depression. *Pharmacogenetics and Genomics* 2011; 21: 594–606.

16. Suwazono, Y., Okubo, Y., Kobayashi, E. et al, Lack of association between human G-protein beta3 subunit variant and overweight in Japanese workers. *Obes Res.* 2004;12:4–8.

17. Di Milia L, Vandelanotte C, Duncan MJ. The association between short sleep and obesity after controlling for demographic, lifestyle, work and health related factors. *Sleep Med* 2013;14:319-23.

18. Siffert W. G protein B3 subunit 825T allele and hypertension *Cur. Hypertens. Rep.* 2003;1(5):47–53

19. Andersen G, Overgaard J, Albrechtsen A, Glümer C, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T, Pedersen O. Studies of the association of the GNB3 825C>T polymorphism with components of the metabolic syndrome in white Danes. *Diabetologia.* 2006 Jan;49(1):75-82.